

GT-Toxicology Preis 2011 für Alexander Bürkle

Prof. Dr. med. Alexander Bürkle wurde während der Frühjahrstagung der Gesellschaft für Toxikologie in Frankfurt mit dem GT-Toxicology-Forschungspreis 2011 ausgezeichnet. Dieser Preis wird von der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT), der Zeitschrift Toxicology und dem Elsevier-Verlag gestiftet.

Prof. Dr. med. Alexander Bürkle ist Ordinarius für Molekulare Toxikologie im Fachbereich Biologie der Universität Konstanz und erforscht die Zusammenhänge zwischen den Funktionen der DNA-Reparatur und dem Alterungsprozess sowie der Krebsentstehung. Seine Arbeit konzentriert sich dabei auf die Poly(ADP-Ribosyl)ierung von Proteinen, eine posttranslationale Modifikation, die von Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen unter Verbrauch von NAD⁺ katalysiert wird. Im Falle der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-1 [PARP-1] führt der Kontakt mit DNA-Strangbrüchen zur sofortigen und starken katalytischen Aktivierung des Enzyms. PARP-1 spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen DNA-Reparatur-Pfaden und diversen anderen biologischen Phänomenen wie z.B. Entzündungsreaktionen. Hemmung der zellulären PARP-1-Aktivität mittels niedermolekularer Inhibitoren oder molekulargenetischer Intervention führt zu verlangsamter Reparatur von DNA-Schäden, was entweder zum Zelltod oder zu verstärkter Mutagenese und Karzinogenese führen kann.

Anhand vergleichender Studien zwischen verschiedenen Säugetierarten konnte Bürkle und seine Gruppe bereits in der Vergangenheit eine positive Korrelation zwischen maximal stimulierbaren PARP-1-Aktivität in mononukleären Leukozyten des peripheren Bluts (PBMC) und der Lebensspanne von Säugetierarten nachweisen, was nicht durch ein unterschiedliches Expressionsniveau bedingt war. In Publikation #1 konnte stattdessen anhand der (langlebigen) Spezies Mensch und der (kurzlebigen) Spezies Ratte qualitative, durch die Primärsequenz der PARP-1 bedingte Unterschiede in der Effizienz der beiden Enzymversionen nachgewiesen werden.

In Publikation #2 wurde der Phänotyp von gentechnisch veränderten Mäusen mit zusätzlicher Expression der Human-Version der PARP-1 beschrieben. Entgegen der Ausgangshypothese war die DNA-Reparaturfähigkeit in Zellen (Thymozyten) dieser Mäuse nicht beschleunigt, sondern verlangsamt. Ebenfalls entgegen der Ausgangshypothese entwickelten die Tiere altersabhängige pathologische Befunde früher als die Kontrolltiere, wiesen ein verändertes Tumorspektrum sowie verstärkte Entzündungsphänomene auf und hatten eine deutlich verkürzte Lebensspanne. Anhand weitere Studien mit neuen Tiermodellen versucht die Arbeitsgruppe derzeit die Zusammenhänge zwischen PARP-1-Aktivität, DNA-Reparatur, Entzündung und dem Alterungsprozess weiter auszuleuchten.

In einem alternativen Ansatz arbeitet die Gruppe um Alexander Bürkle auch an pharmakologischen Zugängen zur Steigerung der Poly(ADP-Ribosyl)ierungskapazität von Zellen. In Publikation #3 wurde gezeigt, dass die ex vivo Supplementation von humanen PBMC mit Nikotinsäure die zelluläre NAD⁺-Konzentration signifikant steigert, eine verstärkte und länger anhaltende Poly(ADP-Ribose)-Produktion nach gentoxischer Behandlung bewirkt und die Zytotoxizität DNA-schädigender Einwirkungen vermindert. In derzeit laufenden Arbeiten werden weitere biologische Endpunkte wie DNA-Reparatur und genomische Instabilität untersucht.

Ausgewählte Publikationen aus dem Jahr 2010:

Beneke S, Scherr A-L, Ponath V, Popp O, Bürkle A (2010) Enzyme characteristics of recombinant poly(ADP-ribose) polymerases-1 of rat and human origin mirror the correlation between cellular poly(ADP-ribose)ation capacity and species-specific life span. Mech Ageing Dev, 131: 366-369.

Mangerich A, Herbach N, Hanf B, Fischbach A, Popp O, Moreno-Villanueva M, Bruns OT, Bürkle A (2010) Inflammatory and age-related pathologies in mice with ectopic expression of human PARP-1. Mech Ageing Dev 131:389-404.

Weidele K*, Kunzmann A*, Schmitz M, Beneke S, Bürkle A (2010) Ex-vivo supplementation with nicotinic acid enhances cellular poly(ADP-ribose)ation and improves cell viability in human peripheral blood mononuclear cells. Biochem Pharmacol, 80:1103-12. (*equal contribution)

Prof. Dr. med. Alexander Bürkle
Lehrstuhl Molekulare Toxikologie
Fachbereich Biologie, Universität Konstanz
Alexander.Buerkle@uni-konstanz.de

Geburtstag /-ort: 07.05.1957, Offenburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Studium und akademische Grade

1995 Habilitation und Venia legendi für „Toxikologie und Chemotherapie“, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
1982 Promotion zum Dr. med. (Doktorvater: Prof. Dr. Harald zur Hausen), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg/Br.
1982 Medizinisches Staatsexamen und Approbation als Arzt
1976 - 1982 Studium der Humanmedizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg/Br., Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes

Berufliche Laufbahn

2003 – 2006 Fachbereichsprecher Biologie, Universität Konstanz
2002 - Ordinarius für Molekulare Toxikologie, Universität Konstanz
2000 - 2002 *Senior Lecturer, Dept of Gerontology, Univ of Newcastle upon Tyne, UK*
1987 - 2000 Gruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg
1984 - 1987 Postdoktorand bei Prof. Dr. Dres. h.c. mult, Harald zur Hausen, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
1982 - 1984 Pflichtwehrdienst als Stabsarzt

Auszeichnungen und Preise

2011 GT-Toxicology Preis, Gesellschaft für Toxikologie
2011 Ursula M. Händel Tierschutzpreis, DFG
2008 *Keynote Lecturer, 17th International Symposium on Poly(ADP-ribosyl)ation, Tucson AZ, USA*
2007 *Co-Chair, Gordon Conference "Biology of Aging", Les Diablerets, Schweiz*

Funktionen in Fachgesellschaften, Organisationen und Forschungsverbänden

2010 - Mitglied des Senats, Universität Konstanz
2010 - Vertrauensdozent, Studienstiftung des Deutschen Volkes
2009 - Vorstandsmitglied, Gesellschaft für Toxikologie
2008 - Koordinator des EU FP7 *large-scale integrated project* „MARK-AGE“
2004 - 2010 Vorstandsmitglied und Schatzmeister, *International Union of Toxicology (IUTOX)*
2004 - Vertrauensdozent für das Kuratorium der Nobelpreisträgertagung Lindau
2002 - Mitglied des erweiterten Vorstands, Deutsche Gesellschaft für DNA-Reparaturforschung (DGDR)

Publikationen: 124 begutachtete Artikel (PubMed-Suche: Bürkle-A NOT technician NOT Burger)

Gutachtertätigkeit für DFG, BMBF, EU-Kommission *International Human Frontier Science Program*, sowie zahlreiche nationale Forschungsförderungsorganisationen in Belgien, Italien, Israel, Österreich, Kanada und UK.

Editorial Boards: *Mechanisms of Ageing and Development (Associate Editor)*, *Current Gerontology and Geriatrics Research (Associate Editor)*, *Biological Chemistry*